(Aus der Dermatologischen Universitäts-Klinik Basel.
[Direktor: Prof. *Br. Bloch.*])

Weitere Beiträge zur Lehre von der Immunität und der Ueberempfindlichkeit bei Trichophytieerkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Ernst Sutter
St. Gallen.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

BERLIN 1917
VERLAG VON S. KARGER
KARLSTRASSE 15.

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von Professor *Br. Bloch.*

Sonderabdruck aus der Dermatologischen Zeitschrift. Bd. XXIV.

IMBERG & LEFSON G.M.B.H.
BERLIN SW.

Die Erforschung der Überempfindlichkeit und Immunität bei spontanen und experimentellen Dermatomykosen hat, seit den ersten Untersuchungen von *Bloch*, zu einer ganzen Reihe von ausgedehnten, teils klinischen besonders aber experimentellen Arbeiten Veranlassung gegeben, welche dieses früher so vernachlässigte Arbeitsgebiet in ungeahnter Weise vertieft und erweitert haben.

Trotz den großen Fortschritten, welche dadurch die Lehre von den Dermatomykosen erfahren hat, harren noch eine ganze Anzahl von Fragen und darunter gerade solche von grundsätzlicher und allgemein biologischer Bedeutung ihrer Erledigung. So ist, um nur einige anzuführen, weder die Natur des die Allergie auslösenden Stoffes (Trichophytin) noch das Wesen das allergischen Prozesses, d. h. der Mechanismus der Überempfindlichkeit und Immunität bekannt. Man ist daher immer wieder versucht, diese allgemein wichtigen Probleme gerade auf diesem Gebiete, das der experimentellen Bearbeitung wie kaum ein zweites in der Immunitätslehre zugänglich ist, in Angriff zu nehmen. Wenn wir auch, wie nicht anders zu erwarten, noch weit davon entfernt sind, die Grundprobleme der Immunität in ihrem Wesen zu erfassen, so sind doch die Vorarbeiten, die zu ihrer Lösung notwendig sind, hier leichter zu leisten, als auf den übrigen analogen Gebieten. Einen Beleg hierfür aus der letzten Zeit bieten u. a. die schönen Arbeiten von *Saeves* und *Pecori*, welche, in besonders hervorragender Weise die erstere, unsere Kenntnisse über die Trichophytie-Immunität nach mancher Richtung hin bereichert haben.

Daß trotz dem zahlreichen und wertvollen klinischen Material, das uns die bisherigen Studien gebracht haben, unsere Erkenntnis vom Wesen der Immunität und Überempfindlichkeit bei den Mykosen eine lückenhafte ist, ist jedem, der sich viel mit diesem Gegenstand befaßt, bewußt. Jeder Versuch, durch experi-

mentelle Arbeit eines der vorliegenden Probleme der Lösung näher zu bringen, läßt wieder neue Zweifel und Fragestellungen auftauchen. Es wird noch sehr zahlreicher klinischer und experimenteller Daten und mannigfacher Versuchsvariationen bedürfen, bis die Hauptprobleme wirklich geklärt sein werden und die daraus resultierenden Erkenntnisse befruchtend auf die allgemeinen Gesetze der Immunität zurückwirken können. Der Zweck der folgenden Studien ist, einige bisher nicht publizierte Tatsachen, die zu dieser Klärung dienen können, vorzulegen. Sie sollen zu einigen Fragen der Dermatomykosenlehre, die zum großen Teil bereits in früheren Arbeiten aufgeworfen und diskutiert worden sind, neues Material herbeibringen und so, wenn sie auch nicht zu einem abschließenden Resultate führen, zu weiteren Forschungen anregen.

I.

Über die Spezifität der Trichophytinreaktion und über die Modifikationen ihres Ablaufes unter verschiedenen Bedingungen.

Plato und *Neisser* sind es bekanntlich gewesen, welche zuerst darauf aufmerksam gemacht haben, daß Trichophytiekranke gegen die Injektion von Pilzextrakt sich anders verhalten als Gesunde, indem sie nachwiesen, daß die auf die Injektion von Pilzextrakt (Trichophytin) eintretenden örtlichen und allgemeinen Reaktionen in streng spezifischer Weise nur bei Trichophytikern sich einstellen.

In Analogie zu der Tuberkulinreaktion faßten sie auch die Trichophytinreaktion als streng spezifisch auf. Die Lehre von der Spezifität der Trichophytinreaktion ist dann von *Truffi*, namentlich aber von *Bloch* weiter ausgebaut und auch auf die Reaktionen bei kutaner und intradermaler Anwendung ausgedehnt worden. Diese Regel ist von allen späteren Bearbeitern des Themas bestätigt worden, und auf sie stützt sich überhaupt die diagnostische Verwendbarkeit der subkutanen, intradermalen und kutanen Trichophytinimpfung.

Vereinzelte positive mehr oder weniger starke Reaktionen sind allerdings auch bei Personen, die nie trichophytiekrank gewesen, berichtet worden. So erwähnt schon *Amberg* vier Fälle, *Kusonoki* einen Fall, bei welchen mit Sicherheit eine frühere Trichophytie oder überhaupt eine Dermatomykose auszuschließen war — soweit man allerdings auf eine Anamnsse abstellen konnte —, mit positiver Reaktion auf kutane Trichophytinimpfung. Umgekehrt beobachtete er wie früher schon *Jadassohn* mehrere Fälle

von sicherer Trichophytie, welche auf kutane Trichophytinimpfung keine Reaktion zeigten.

Da die Frage nicht nur theoretisches Interesse bietet, sondern für den Wert der Trichophytinreaktion und ähnlicherR eaktionen, z. B. der Tuberkulin-, der Mallein- usw. Reaktion von Bedeutung ist, habe ich versucht, sie auf breiterer Grundlage zu prüfen. Was bis jetzt in der Hinsicht von den verschiedensten Forschern (*Bloch*, *Kusunoki Jadassohn*, *Prytek*, *Pecori* u. A.) geprüft wurde, ist im wesentlichen die *spezifische* Modifikation des Terrains durch die spezifische Infektion selber, d. h. die Frage: was für einen Einfluß hat die Art des infizierenden Pilzes oder die Tiefe und Intensität der Infektion auf den Ausfall der Reaktion.

Meinerseits habe ich nun untersucht, inwiefern die *Beschaffenheit des Terrains* des zu prüfenden Organismus, auch abgesehen von der spezifischen Umstimmung durch eine überstandene oder noch bestehende Trichophytie, den Ausfall der Reaktion beeinflußt.

Ausgehend von der Beobachtung bei einem Selbstversuch, daß nämlich eine intradermale Injektion von 0,1 Trichophytin nach der Methode, wie sie zuerst für Tuberkulininjektionen von *Mendel* und *Mantoux* angegeben wurde, bei mir eine deutlich positive Reaktion auszulösen imstande war, habe ich die Frage, *wie fällt die Trichophytinreaktion beim Menschen unter verschiedenen Bedingungen aus*, an einer sehr großen Zahl von Fällen festzustellen gesucht.

Bevor ich auf die Darlegung dieser Versuche eingehe, möchte ich zunächst die von mir eingeschlagene *Technik* der Impfung schildern.

Was die Herstellungsart der von mir verwendeten Trichophytine anbetrifft, so habe ich mich dabei vor allem an die von *Bloch* gegebenen Vorschriften gehalten.

Ungefähr drei Monate alte Kulturen von Achorion Quinckeanum-Pilzen auf Maltose-Bouillon in Erlenmeyer-Kolben wurden gewogen, in steriler Reibschale zerschnitten und unter reichlichem stetem Zusatz von Kohlensäureschnee während 1½ bis 2 Stunden zu einem möglichst feinen Pulver verrieben. Nun wurde das gleiche Gewicht der Kulturflüssigkeit und auf jeden cm³ ein Tropfen 10 prozent Karbolsäure-Glyzerin zugefügt. Das Ganze kam 24 Stunden auf die Schüttelmaschine und blieb hernach 48 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Schließlich wurde es durch Chamberland-Filter gelassen und das Filtrat in sterile Ampullen abgefüllt. Das so gewonnene Trichophytin, eine klare, dunkelbraune Flüssigkeit, wird als *Trichophytin A* bezeichnet.

Eine zweite Herstellungsart unterschied sich von der des Trichophytins A nur dadurch, daß statt der Kulturflüssigkeit physiologische Kochsalzlösung zu den verriebenen Pilzen zugesetzt wurde. Dieses Trichophytin, eine gleichfalls klare, aber bedeutend helllere Flüssigkeit, wurde *Trichophytin B* genannt. Schließlich stellten wir dann noch ein Tricho-

phytin C her, bei welchem zum Unterschied von A die zerriebene Pilzmasse während zwei Wochen bei Zimmertemperatur in der Flüssigkeit mazeriert wurde.

Was nun *die Ausführung der Reaktion* anbetrifft, so habe ich stets eine *Pirquet*sche Kutanimpfung und eine Intradermo-Injektion nebeneinander ausgeführt. Zu der Injektion benutzte ich eine, behufs genauer Dosierung möglichst dicht schließende sterile Rekordspritze. Die Haut wird leicht angespannt und die Nadel vorsichtig parallel der Oberfläche intradermal eingestochen. Nun wird das Trichophytin injiziert, gewöhnlich in der Dosis von 0,1 cm³. Ob die Applikation eine richtige intradermale isth erkennt man jetzt sofort an der ca. ½ cm großen, flachkugeligen, hellen Quaddel, welche sich nach der gewöhnlichen Dosis von 0,1 cm³ bildet. Beim Menschen läßt sich die Intradermo-Inokulation in der Regel leicht und genau dosierbar vornehmen. Beim Meerschweinchen dagegen setzt die dicke Haut namentlich der letzteren gewisse Schwierigkeiten entgegen.

An diese technischen Vorbemerkungen anschließend nun noch kurz etwas über die *Beurteilung der Reaktionsgröße.* Das Höhestadium der Intradermoreaktion tritt, wie wir später sehen werden, nicht überall gleichzeitig ein. Bei positiv Reagierenden zeigt sich an den Injektionsstellen um ein hochrotes mehr oder weniger infiltriertes Zentrum ein meist hellerer roter Hof. Wir treffen die Unterscheidung je nach der Intensität der Rötung, der Infiltration (Konsistenz) und der Größe des entzündeten Herdes. Die genaue Beurteilung der Stärke einer Reaktion ist, so einfach das theoretisch erscheinen mag, in Wirklichkeit keine so leichte Aufgabe. So selbstverständlich die Unterscheidung vom vollständig negativen und stark positiven Resultaten ist, so erheben sich Schwierigkeiten, sobald man daran geht, verschiedene Intensitätsgrade zu unterscheiden, da eben auch hier wie überall, wo es sich um biologische Beobachtungen handelt, die Übergänge fließende sind und jede systematische Einteilung erschweren. Wir haben uns praktisch mit der Aufstellung von 5 verschiedenen Reaktionsgraden geholfen, welche wir nach folgendem Schema einteilen:

1. Als *negativ* bezeichnen wir eine Reaktion, bei welcher entweder überhaupt nichts oder doch nur eine schwache Rötung des Stichkanales erkennbar ist, nicht stärker, als das bei der Kontrollreaktion mit ½ proz. Karbollösung der Fall zu sein pflegt;

2. als *schwach positiv* (±) eine schwachrote, höchstens 1—2 cm große Scheibe, ohne jede Infiltration;

3. als mittelstark positiv (+) eine Reaktion mit bis erbsengroßer Papel im Zentrum und mäßig großem Hof von 2—3 cm Durchmesser;

4. als stark positiv (++) eine im Zentrum deutlich infiltrierte ca. 5 cm im Durchmesser haltende hochrote Scheibe;

5. als sehr stark positiv (+++) endlich eine hochrote infiltrierte Schwellung von 10 cm und mehr Durchmesser.

a) Die Trichophytinreaktion bei Gesunden (Nichttrichophytikern).

Um den Ausfall der Trichophytinreaktion bei Gesunden (Nichttrichophytikern) festzustellen, wurden an 150 Patienten der dermatologischen und medizinischen Klinik in Basel Injektionen mit Trichophytin gemacht. Benutzt wurde zu der Injektion das sich am geeignetsten erweisende Trichophytin A. Ich werde auf

die Wirkung der verschiedenen Trichophytine später noch zu sprechen kommen.

Bei jedem Patienten ist folgendermaßen vorgegangen worden: rechter Oberarm 0,1 Trichophytin A intradermal, rechter Unterarm 0,1 Maltosebouillon intradermal als Kontrolle. Linker Oberarm *Pirquetsche* Kutanimpfung mit Trichophytin A, linker Unterarm dasselbe mit steriler Maltosebouillon als Kontrolle.

Aus dieser Versuchsreihe geht nun hervor:

1. Von 150 gesunden Menschen reagierten auf 0,1 ccm Trichophytin A intradermal: 5 sehr stark positiv, 18 stark positiv, 55 mittelstark positiv, 45 schwach positiv, 27 negativ.

2. Kontrollinjektionen mit 0,1 ccm physiologischer Kochsalzlösung mit ½ proz. Karbolzusatz zeigten nur viermal eine schwache Rötung der Injektionsstelle.

3. Die gleichzeitig vorgenommene *Pirquet*sche Reaktion war gleichfalls nur in 5 Fällen schwach positiv, und zwar bei den 5 intradermal sehr stark reagierenden Personen.

4. Subkutane Applikation löste niemals Fieber und hohe Leukozytose aus.

Aus dieser kurzen Übersicht ergibt sich also, daß *die Intradermoreaktion von 0,1 ccm Trichophytin auch bei Gesunden eine gewisse reaktive Erscheinung hervorrufen kann, die sich von einer spezifischen Trichophytinreaktion nur quantitativ unterscheidet.* Anamnestisch wurde bei 145 der geimpften Fälle jede Hautkrankheit in Abrede gestellt, während die 5 sehr stark reagierenden Patienten angaben, früher einmal Hautausschläge oder Flechten gehabt zu haben. Wenn wir diese 5 sehr starken Reaktionen, bei welchen anamnestisch eine Trichophytie bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich ist, bei Seite lassen, und die schwachen Reaktionen noch als negativ rechnen, so bleiben doch 73 Individuen d. h. nahezu die Hälfte der geimpften Personen, welche auf die obige Injektion mit einer deutlichen Reaktion geantwortet haben.

Eine Allgemeinreaktion, wie sie bei tiefen Trichophytikern nach subkutaner Injektion ziemlich regelmäßig, aber auch etwa einmal nach intrakutaner konstatiert wird, war in keinem der Fälle zu beobachten.

Auch die *Pirquet*sche Kutanimpfung, welche bei Trichophytikern meist positiv ausfällt, löste, wie schon erwähnt — die 5 sehr stark reagierenden Personen ausgenommen —, niemals eine positive Reaktion aus.[1])

[1]) *Anmerkung* bei der Korrektur: Ähnliche Beobachtung aus der Bonner Hautklinik (positive Reaktionen bei 8% Gesunden) teilt in letzter Zeit *Bessunger* (Untersuchungen über Dermatomykosen. I.-D. Bonn 1915) mit.

Was nun die *Erklärung* dieser auffallenden Tatsache betrifft, so sind hier drei Möglichkeiten gegeben.

1. *Die reagierenden Individuen haben alle schon einmal eine Mykose durchgemacht.*

Für die 5 sehr stark positiv Reagierenden ist, wie schon bemerkt, diese Annahme der Anamnese entsprechend wohl die richtige, und auch für die 18 stark positiv reagierenden nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen. Wissen wir doch aus der Arbeit von *Amberg*, daß eine Mykose, die lange Jahre, 29 und mehr, zurückliegt, noch sehr starke Reaktionen auslösen kann. Es ist sehr leicht denkbar, daß eine oberflächliche, in der Kindheit durchgemachte Dermatomykose dem Geimpften nach Jahrzehnten aus der Erinnerung entschwunden ist. In gleicher Weise ist es ja vielen Patienten auch unmöglich, sich an durchgemachte Kinderkrankheiten, wie z. B. Masern, Röteln usw. zu erinnern. Für die übrigen 73 positiv reagierenden Fälle ist diese Erklärung hingegen sehr unwahrscheinlich, wenigstens berechtigt uns bis jetzt nichts zu der Annahme, daß ein so großer Prozentsatz der Menschen in der Jugend an einer mykotischen Hautkrankheit gelitten hat.

2. *Eine zweite Erklärungsmöglichkeit wäre die, daß die auf die Trichophytinapplikation folgende Reaktion nicht eine qualitativ spezifische, sondern nur eine quantitativ abgestufte ist.* Nicht nur die Haut des Trichophytikers, sondern auch die des Gesunden besitzt im Prinzip die Fähigkeit, auf Trichophytin mit einer gewissen Entzündungsreaktion zu antworten. Bei einem Teil sind die Entzündungserscheinungen so gering, daß sie unterhalb der Schwelle der Wahrnehmbarkeit bleiben = negativ oder ± reagierende Fälle. Bei einem andern Teile sind sie eher sichtbar = schwach positiv Reagierende; oder schon deutlich positiv = + + Reagierende (Gesunde und leicht erkrankte Trichophytiker); bei einem dritten Teil endlich sind sie sehr stark positiv = Trichophytiker und Immune. — Es würde aus dieser Anschauung weiter hervorgehen, daß die Reaktionsgröße nicht nur vom Terrain, sondern auch von der Menge und der Konzentration des injizierten Trichophytins abhängig ist, d. h. auch bei einem völlig Gesunden (Nichttrichophytiker) ließe sich, wenn die Trichophytindosen hoch genug genommen werden, eine ziemlich starke lokale Reaktion erzielen; das trifft, wenigstens für einen Teil der Fälle, auch tatsächlich zu; immerhin bestehen stets auch zwischen einer scheinbar gleich starken Reaktion eines Trichophytikers und eines Gesunden *qualitative Unterschiede.* Ein Gesunder zeigt in der Regel, selbst wenn große Mengen Trichophytin injiziert wurden, keine Allge-

meinreaktion, während eine solche im Verein mit der Herdreaktion bei tiefen Trichophytien fast nie auszubleiben pflegt. Dann sind auch in den feineren Reaktionsvorgängen deutliche Unterschiede zu konstatieren. Ich denke hier vor allem an die Reaktion im Blutbilde, auf welche ich später noch näher zu sprechen kommen werde.

3. *Es handelt sich bei den positiven Reaktionen Gesunder nicht um eine Trichophytin-, sondern um eine allgemeine Antigenreaktion.*

Dieser dritte Erklärungsversuch ist auch für die Tuberkulin- und andere Bakterienextraktreaktionen u. a. von *Entz* aufgestellt worden.

Das Trichophytin ist keinesfalls ein reines Präparat, sondern es enthält wie alle anderen Toxine resp. Endotoxine noch eine Menge durch Zerfalls- und Umsetzungsprozesse gebildete Stoffe von antigenem resp. entzündungserregendem Charakter. Die Versuche mit Injektion der oben beschriebenen verschiedenen Trichophytine sowie Injektionen von Trichophytin in abgestufter Menge lassen es nun als möglich erscheinen, daß die Reaktion beim Gesunden nicht so sehr dem reinen Trichophytintoxin als den beigemengten Körpern zuzuschreiben ist. Trichophytin B nämlich, welches statt der Kulturflüssigkeit mit ihren zahlreichen Umsetzungsprodukten reine physiologische Kochsalzlösung enthält, gibt bei Intradermoreaktionen viel spezifischere Resultate. Das gleiche aber noch in vermehrtem Maße zeigen die Intradermoreaktionen mit abgestuften Mengen Trichophytin B. Verdünnungen von 1: 1000 zeitigen beim Gesunden höchstens noch leichteste Stichreaktionen, während der Trichophytiker stets noch deutlich positiv reagiert.

Sowohl im konzentrierten Trichophytin B, als namentlich auch in seinen *Verdünnungen* sind viel weniger sekundäre Beimischungen enthalten als im Trichophytin A, weshalb die Reaktion hier stets viel spezifischer ausfiel. Das spricht bis zu einem gewissen Grade für die Hypothese, daß das *reine* Trichophytintoxin ganz ähnlich, wie man das auch für das Tuberkulin annimmt *(Hamburger, Stähelin)*, für den Gesunden primär ungiftig, für den Trichophytiker aber giftig (reaktionsauslösend) ist. Die Reaktionen beim Gesunden wären also nach dieser Erklärung nicht dem eigentlichen Trichophytin, sondern den beigemengten Stoffen zuzuschreiben. Damit stünde im Einklang, daß eine starke Lokalreaktion beim Gesunden die charakteristischen Erscheinungen (Veränderung des Blutbildes, allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber), die die spezifische allergische Reaktion beim Trichophytiker begleiten, vermissen läßt.

Eine sichere Entscheidung, welche der drei Erklärungen nun tatsächlich zutrifft, läßt sich auf Grund des bis heute vorliegenden Materials noch nicht treffen.

b) Die Trichophytinreaktion auf verschiedenen Altersstufen.

Tabelle I.

Verschiedene Reaktionsgröße bei verschiedenen Altersstufen.

Alter	nihil.	Reaktionsgröße schwach +	mittelstark +	stark +	Gesamt
Säuglinge	11	1			12
Kinder (1—3 Jahre)	4	7			11
Kinder (3—15 Jahre)	2	8	7		17
Erwachsene					
15—65 Jahre	5	15	60	16	96
65—87 Jahre	1	3	—	—	4
					140

Bei den zahlreichen Intradermoreaktionen bei Gesunden fiel nun des ferneren auf, daß, je jünger das geimpfte Individuum von einem gewissen Alter an war, desto kleiner die Reaktion auszufallen pflegte.

Diese Tatsache veranlaßte uns, bei einer größeren Zahl von *Säuglingen* Intradermoreaktionen mit Trichophytin A vorzunehmen. Dabei konnten wir feststellen, daß Neugeborene in den ersten Wochen überhaupt nicht oder doch nur ganz schwach reagierten. Je älter das Kind wird, desto stärker ist in der Regel auch die Reaktion. Die meisten positiven Resultate erhält man im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Im Greisenalter ist dann die Reaktionsfähigkeit des Organismus wieder bedeutend geringer (vgl. Tabelle I).

Eine Erklärung für diese Tatsache finden wir vielleicht in den Angaben von *Moro* und *Feer*, welche in ausgedehnten Versuchen nachwiesen, daß in den ersten Lebensjahren die Reaktionsfähigkeit der Haut fast vollkommen fehlt.

c) Die Trichophytinreaktion bei akuten und chronischen Krankheiten.

Wie wir aus den Untersuchungen *Pirquets*, *Hamburgers* und *Rollys* wissen, fällt die Tuberkulinreaktion bei zahlreichen akuten Infektionskrankheiten wie z. B. Masern und Scharlach während

des Exanthems, bei Pneumonie, Typhus abdominalis usw. während des Höhestadiums der Krankheit negativ aus, während sie in der Rekonvaleszenz wieder positiv zu werden pflegt.

Pecori hat nun nachweisen können, daß in ganz analoger Weise auch für das Trichophytin ein Verlust der Empfindlichkeit im Verlauf gewisser Infektionskrankheiten beim Trichophytiker einzutreten pflegt. Er war nämlich in der Lage, 6 Trichophytiker, welche an Masern erkrankten, wiederholten Trichophytininjektionen zu unterziehen. Auf dem Höhestadium der Krankheit, während des Bestehens des Exanthems, waren bei sämtlichen 6 Patienten die Reaktionen negativ, während sie in der Rekonvaleszenz wieder positiv wurden.

Ausgehend von der Tatsache, daß auch der Nichttrichophytiker auf Trichophytininjektionen positiv zu reagieren vermag haben wir nun eine große Anzahl Kranker (akute Infektionskrankheiten und chronische Krankheiten) im Verlaufe ihrer Krankheit wiederholten Intradermoreaktionen unterzogen, um zu prüfen, ob in der Reaktionsgröße während und nach der Krankheit ein Unterschied zu konstatieren sei. Obschon die Grundlagen in dieser Versuchsreihe insoforn ganz andere waren als in den oben erwähnten, als es sich bei den Untersuchungen der genannten Forscher um spezifische Reaktionen Tuberkulöser bezw. Trichophytiker handelte, während wir annehmen konnten, daß unsere Versuchspersonen keine Trichophytie durchgemacht hatten, so ist immerhin interessant zu sehen, daß unsere Versuchsresultate in völliger Analogie stehen mit den Ergebnissen der eben zitierten Autoren.

Die akuten Infektionskrankheiten, bei welchen wir den Ausfall der Reaktion prüften, betrafen: 13 Fälle von *Pneumonie* 4 *Scharlach*, 2 *Masern* und 2 *Typhus abdominalis*. Bei der Pneumonie ist die Reaktion auf dem Höhestadium der Krankheit bis zur Krise stets negativ, nach derselben wieder mehr oder weniger schnell deutlich positiv; ganz das gleiche gilt für Scharlach, Masern und Typhus abdominalis: im Stadium exanthematicum stets negative, in der Rekonvaleszenz und nach erfolgter Heilung stets positive Reaktionen.

Es sind zur Erklärung dieser Erscheinung mehrere Hypothesen vorgebracht worden, von denen ich als die wichtigsten nur die von *v.*: *Pirquet* und *Hamburger* erwähnen will. *v. Pirquet* glaubt, das Fehlen der Reaktion hänge mit der Absorption des Ergins während des Höhestadiums oben genannter Krankheiten zusammen und versteht unter dem Ergin jenen Antikörper, welcher der Vermittler

zwischen den Zellen des Organismus und dem Tuberkulin ist. *Hamburger* dagegen sieht die Schwächung der Tuberkulinempfänglichkeit bei akuten Infektionskrankheiten als eine Teilerscheinung eines allgemein pathologischen Gesetzes an, daß nämlich zwei Infektionskrankheiten, wenn sie in demselben Organismus sich begegnen, wechselseitig aufeinander einwirken. Zu demselben Schluß gelangten auch *Benjamin* und *Witzinger* in ihrer Arbeit über den wechselseitigen Einfluß der Antigene. *Hamburger* fand seine Annahme bestätigt durch die Beobachtung, daß nicht nur dem Tuberkulin, sondern auch der Vaccine gegenüber, die vor der Masernerkrankung vollkommen klare positive Reaktionen gegeben hatte, eine starke Schwächung der spezifischen Empfänglichkeit zu konstatieren war.

Von chronischen Krankheiten wurden geprüft: Tuberkulose, Diabetes, Arthritis urica, Lues, Nephritis chronica, Arteriosklerose, Karzinom, Hemiplegie, Endocarditis, perniziöse Anämie, Morbus Addisoni, Gastritis chronica, Tabes, Pleuritis tuberculosa, Gonorrhoe usw. Der Ausfall der Reaktionen bietet ungefähr dasselbe Bild wie bei Gesunden, immerhin mit dem Unterschied, daß kachektische Patienten, besonders solche mit atrophischer Haut, stets negativ reagieren. Interessant ist ferner die Tatsache, daß in drei Fällen von Hemiplegie die Haut der gelähmten Seite viel schwächer reagierte als die der gesunden.

II.

Die Veränderung des Blutbildes beim Menschen und Meerschweinchen im Verlaufe einer Trichophytie.

Wie man jetzt weiß, handelt es sich bei der Trichophytie nicht um eine rein lokale Erkrankung der Haut, sondern es wird oft der gesamte Organismus mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft gezogen. Bei den tieferen und ausgedehnten Formen äußert sich das in Fieber und Störung des Allgemeinbefindens und Veränderung des Blutbildes, während bei den oberflächlicheren Formen nur die letztere zum Ausdruck kommt.

Anschließend an die Arbeiten von *Bloch* und *Miescher*, die darauf aufmerksam machten, daß die Trichophytinreaktion beim Trichophytiker sich auch im Blutbilde zu äußern pflegt, habe ich bei einer großen Anzahl Trichophytiekranker, Immuner und Gesunder vor und nach einer Trichophytininjektion (0,1 Trichophytin A) einen genauen Blutstatus aufgenommen.

Die dabei gefundenen Resultate sind folgende: *Trichophytiker* zeigen, wie aus der Tabelle hervorgeht, trotz bereits bestehender hoher Leukozytose nach jeder Trichophytininjektion ein weiteres Heraufschnellen der polynukleären Leukozyten.

Gesunde dagegen reagieren entsprechend den ganz verschiedenen Reaktionsbildern auch im Blutstatus verschieden. Nichtreagierende, wie z. B. Säuglinge, Kranke mit akuten Infektionskrankheiten (Pneumonie, Scharlach usw.) zeigen sozusagen keine Veränderung in der Blutzusammensetzung vor und nach der Injektion, Starkreagierende eine oft ganz ausgesprochene, neutrophile Leukozytose. (vgl. dazu Tab. II.)

Um nun die *Veränderung* des *Blutbildes* im gesamten *Verlauf einer Trichophytie* kennen zu lernen, wurde in drei Fällen bei einer künstlich erzeugten Erkrankung jeden zweiten Tag während des ganzen Krankheitsverlaufes ein genauer Blutstatus aufgenommen. Es ergab sich dabei folgendes (vgl. Kurve auf Ta. III.): Der gesunde, noch nicht infizierte Organismus reagiert auf die gewöhnliche Dosis von 0,1 Trichophytin im Blutbilde überhaupt nicht. Erst auf hohe Dosen Trichophytin A subkutan (0,5—0,7 ccm) tritt eine der lokalen Reaktion ungefähr proportionale *lymphozytäre* Leukozytose auf. Nach Erfolg der Impfung bleibt das Blutbild der Inkubationszeit entsprechend zunächst ohne Veränderung. Erst mit dem Auftreten deutlicher Krankheitserscheinungen an der Impfstelle steigen auch die Leukozytenzahlen, und zwar die polynukleären, ganz entsprechend an. War bis dahin auf eine Trichophytininjektion die Änderung des Blutbildes jeweils nur eine ganz geringgradige gewesen und hatte es sich dabei vorwiegend um eine Lymphozytose gehandelt, so ändert sich das jetzt plötzlich, indem die Leukozytose ganz bedeutend höhere Werte erreicht und vorwiegend polynukleärer Natur ist. Mit dem Abklingen des Krankheitsprozesses sinkt auch die Leukozytenzahl proportional ab.

Synchron den allergischen Erscheinungen an der Einreibungsstelle bei einer *Zweitimpfung* ändert sich auch das Blutbild ganz plötzlich, indem die Leukozytenwerte auf 15000 und mehr hinaufspringen. Schon nach 3—4 Tagen, parallel mit dem Abklingen der lokalen Krankheitserscheinungen, erreichen die Leukozytenzahlen indes wieder ihre normalen Werte. Bei einer jetzt vorgenommenen Intradermoreaktion verhält sich das Blutbild insofern ganz anders als beim Gesunden, als eine ausgesprochene polynukleäre Leukozytose (10 000—12 000 Leukozyten) auftritt.

Auch bei einer dritten und vierten Impfung kommt es immer

Tabelle II.

1. Trichophytin-Reaktion im Blut bei Gesunden.

a) Nicht oder kaum Reagierende.

Zahl der Fälle	Datum der Injektion	Art der Injektion mit Trichophytin A	Lokale Reaktion	Datum der Blutentnahme	Gesamtzahl der Leukozyten	Neutrophile pCt.	Lymphozyten pCt.	Eosinophile pCt.	Basophile pCt.	Mononukleäre u. Übergangsf. pCt.
1.	28. X.	0,1 ccm intradermal	Kaum gerötete Einstichstelle	28. X.	7200	63	24	4	1	8
				29. X.	7000	62	25	4,5	0,5	8
2. Säugling	14. XI.	0,1 ccm intradermal	Nihil	14. XI.	8300	32	52	6	1	9
				15. XI.	8200	31	52	7	2	8
3. Säugling	14. XI.	0,2 ccm intradermal	Ganz schwache Rötung	14. XI.	8000	33	53	4	—	10
				15. XI.	9000	32	51	5	1	11
b) Mittelstark Reagierende.										
4.	8. XI.	0,1 ccm intradermal	Schwache Rötung, 2 : 2 cm	8. XI.	6800	60	24	6	—	10
				9. XI.	7600	64	20	5	1	10
5.	2. XI.	0,1 ccm intradermal	Schwache Rötung, 2½ : 3 cm	2. XI.	7200	65,5	20	4,5	0	10
				3. XI.	8300	59	26	4	1	10
6.	3. XI.	0,1 ccm intradermal	Deutliche Rötung, 3 : 3½ cm	3. XI.	7000	63	23.5	3,5	0,5	9,5
				4. XI.	8000	61	29	3	—	7

c) Sehr stark Reagierende.

7.	19. XI.	0,1 ccm intradermal	Sehr starke Rötung und Schwellung, 8 : 10 cm	19. XI.	7500	63	24	3,5	0,5	9
				20. XI.	9000	70	21	3	—	6
8.	3. XII.	0,1 ccm intradermal	Sehr starke Rötung und Infiltration, 8 : 12 cm	3. XII.	8000	61	25	4,5	0,5	9
				4. XII.	9500	69	25	2,5	1	2,5
9.	15. XII.	0,1 ccm intradermal	Sehr starke Rötung und Schwellung, 7 : 11 cm	15. XII.	7900	59	28	3,5	0,5	9
				16. XII.	9800	68	22	3		7

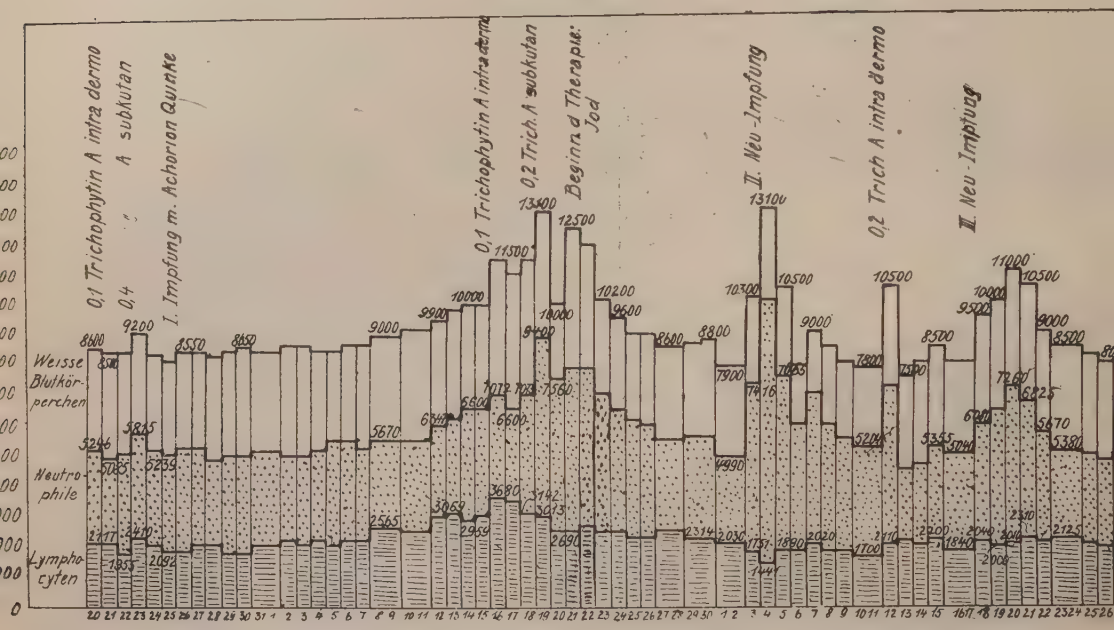
2. Trichophytin-Reaktion im Blutbild bei Immunen.

1.	26. XII.	0,1 ccm intradermal	Starke Rötung, keine Infiltration, 5 : 5 cm	26. XII.	8100	63,5	24,5	2	1	9
				27. XII.	10000	68	23	5	—	4
2.	26. XII.	0,2 ccm intradermal	Starke Rötung und Infiltration, 5 : 7 cm	26. XII.	7800	59,5	25,5	2	—	13
				27. XII.	10500	66	21	5	1	7
3.	3. XII.	0,1 ccm subkutan	Diffuse Rötung und Schmerzhaftigkeit des ganzen Armes	3. XII.	7000	59	26,5	3,5	1	10
				4. XII.	9800	60	30	5	—	5
4.	9. XII.	0,2 ccm subkutan	Diffuse Rötung des ganzen Vorderarm. Axillardrüsen geschwollen. Temperatur 38,2	9. XII.	6800	61	27	2,5	0,5	9
				10. XII.	9500	70	23	4	—	1

wieder zu einer sofort einzetzenden sprunghaften Vermehrung der neutrophilen Leukozyten, doch werden die absoluten Zahlen der weißen Blutkörperchen immer kleiner und erreichen schließlich nur noch Werte von 9000 und 9500. (Normal 8—9000.)

Die sämtlichen Blutuntersuchungen zu einer Kurve zusammengestellt geben ein klares Bild des eben Gesagten.

Tabelle III.



Die Verhältnisse *beim Meerschweinchen* sind nach positiv verlaufenden Intradermoreaktionen genau dieselben wie beim Menschen. Geringgradige Leukozytose mit vornehmlicher Vermehrung der Lymphozyten beim gesunden Tier, starke neutrophile Leukozytose beim kranken und wechselndes Verhalten des Blutbildes beim Immuntier.

Auf eine Erklärung dieser Blutreaktionen möchte ich hier, da sie doch nur rein hypothetisch sein könnte, verzichten.

III.

Über das Wesen der Trichophytinallergie.

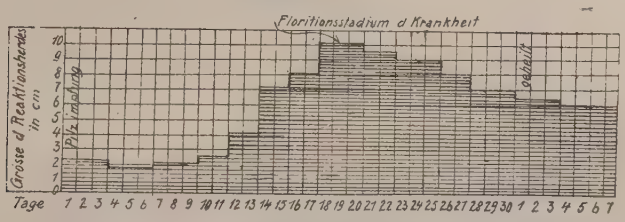
Mit der Trichophytinallergie beim Menschen haben sich seit *Bloch* eine große Zahl von Autoren beschäftigt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind mehrfach, so von *Bloch*, von

Pecori und *Saeves* zusammengefaßt worden. Im folgenden will ich versuchen, die Resultate meines Studiums, das ich der Bearbeitung einiger Spezialfragen gewidmet habe, zu skizzieren, obschon ich mir bewußt bin, dabei nirgends eine endgültige Entscheidung bringen zu können.

a) Das erste Auftreten und die Entwicklung der Trichophytinhautreaktion während der Ausbildung einer experimentellen Trichophytie beim Menschen.

Es wurden bei drei Personen, bei welchen eine Trichophytieerkrankung künstlich erzeugt worden war, vom Tage der Impfung an regelmäßige Intradermoreaktion mit 0,1 Trichophytin A vorgenommen.

Tabelle IV.



In der nebenstehenden graphischen Darstellung habe ich die verschiedenen Reaktionsgrößen eingetragen und zu einer Kurve verbunden. Auf der Horizontalen sind die Krankheitstage, auf der Vertikalen die Größen des Reaktionsherdes angegeben.

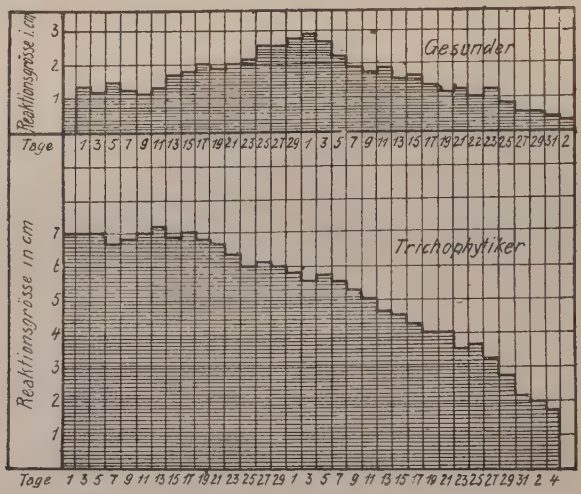
Ein Blick auf die Kurve zeigt, daß die stärkeren Reaktionen am 14. bezw. 19. Krankheitstag eintraten. Wenn man diese Daten nun mit der Krankengeschichte vergleicht, so sieht man, daß sie mit dem Auftreten der ersten lokalen Entzündungsprozesse an der Einreibungsstelle zusammenfallen. Von nun an steigen die Reaktionsgrößen sukzessive an, um auf dem Höhestadium der Krankheit ihr Maximum zu erreichen. Allmählich wird dann die Intensität wieder langsam geringer, und namentlich nach wiederholter Neuimpfung werden die Reaktionsgrößen schließlich ganz bedeutend kleiner.

b) Der Einfluß wiederholter Intradermoimpfungen auf den Ablauf der Hautreaktion.

Es ist wahrscheinlich, daß die großen Mengen von Trichophytin, welche dem Körper durch die zahlreichen Neuimpfungen zugeführt werden, den Organismus schließlich in einen Zustand

der Trichophytinunempfindlichkeit versetzen, ganz ähnlich wie das auch beim Tuberkulin beobachtet wird. Um diese Verhältnisse näher zu studieren, habe ich deshalb sowohl bei einem sehr schwach reagierenden Gesunden als auch bei einem sehr stark reagierenden Trichophytiker wiederholte Intradermoinjektionen ausgeführt, und zwar alle zwei bis drei Tage eine Intradermoinjektion von 0,1 Trichophytin A. Beim Trichophytiker wurden nun im Verlaufe von 40 Tagen die Reaktionsgrößen allmählich deutlich kleiner. Der Gesunde verhielt sich insofern anders, als bei ihm zuerst eine deutliche Steigerung der Reaktionsgrößen zu konstatieren war und erst dann eine allmähliche Abnahme eintrat.

Tabelle V.



In nebenstehender Kurve sind die Reaktionsgrößen, wie sie auf lange Zeit fortgesetzte intradermale Trichophytindarreichung von 0,1 Trichophytin A erhalten wurden, graphisch dargestellt. Die Horizontale gibt wiederum die Tage, die Vertikale die Größe der Reaktionsherde in Zentimeter an.

Es ist nun interessant, daß *Hamburger*, *Monti* und neuerdings in ausgedehnten und interessanten Versuchen namentlich *Bessau* bei *lange Zeit fortgesetzter Tuberkulindarreichung* zu ganz ähnlichen Resultaten kamen. Infolge schwerer Tuberkulinallgemeinvergiftung nach wenigen hohen subkutanen Tuberkulinapplikationen kommt es entsprechend den Angaben *Hamburgers* zu einer plötzlichen Herabsetzung der Tuberkulinüberempfindlichkeit. *Bessau* konnte dann zeigen, daß auch bei langsamer, vorsichtig ansteigender (subkutaner) Tuberkulinbehandlung die lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit ebenfalls absinkt und zwar erfolgt diese Ab-

senkung ganz allmählich. Neben dieser *Tuberkulinunempfindlichkeit* stellten *Erlandsen*, *Bessau* und *Schwenke* eine anfängliche Steigerung der kutanen Empfindlichkeit fest. Und zwar fanden sie, daß eine wesentliche Steigerung der lokalen Reaktionsfähigkeit nur bei klinisch gesunden Individuen gelingt; Tuberkulöse dagegen zeigten keine Steigerung in ihrer lokalen Empfindlichkeit. Diese *Tuberkulinüberempfindlichkeit* stellte sich in der Regel nach einer Inkubationszeit von 2—3 Tagen ein.

Aus den Untersuchungen von *Bessau* geht nun hervor, daß weder die Tuberkulinüberempfindlichkeit noch Unterempfindlichkeit auf spezifische Antikörper zurückzuführen ist, wie das für die ganz ähnlichen Vorgänge der Serumüberempfindlichkeit und Serumunterempfindlichkeit angenommen werden muß. *Bessau* nimmt an, daß sie wahrscheinlich teilweise auf Giftantianaphylaxie beruhe, die entsprechend der Art der Behandlung in zeitlich modifizierter Weise in Erscheinung tritt (langsames Auftreten, allmähliches Abklingen).

Meinerseits begnüge ich mich hier, die auffallende Analogie dieser Vorgänge beim Trichophytin hervorzuheben, ohne auf ihre Genese näher einzutreten.

Um indes nochmals auf die *Trichophytinreaktion beim Trichophytiker* zurückzukommen, so ist zu erwähnen, daß die lokale Reaktion gegenüber derjenigen, die sich auch beim Nichttrichophytiker erzeugen läßt, in ihrem Ablauf gewisse Unterschiede zeigt. Beim Gesunden sind stets große Schwankungen zu konstatieren, in dem Sinne nämlich, daß das eine Mal das Höhestadium schon nach 12, das andere Mal erst nach 24, 2 oder sogar 3 mal 24 Stunden einzutreten pflegt. Auch die Gesamtdauer der Reaktion schwankt hier sehr. Sie kann schon nach 24 Stunden vollkommen abgeklungen sein oder aber sich über mehrere Tage erstrecken. Natürlich hängt die Reaktionsdauer wesentlich von der Reaktionsstärke ab. Der Trichophytiker zeigt nun nicht nur in der Intensität und Größe der Reaktion viel konstantere Resultate, sondern auch der Reaktionsverlauf ist nicht so großen Schwankungen unterworfen. wie wir sie beim Nichttrichophytiker anzutreffen pflegen. Das Höhestadium ist fast ohne Ausnahme nach 12—24 Stunden erreicht, bleibt dann in der Regel weitere 12 Stunden erhalten und fällt wieder langsam ab, bis nach 2—3 mal 24 Stunden die Reaktion vollkommen abgeklungen ist. Es zeigt also der ganze Reaktionsverlauf beim Trichophytiker viel größere Gesetzmäßigkeit als beim Gesunden, bei dem es den Eindruck macht, als ob er mehr von individuellen Umständen abhängig sei.

c) *Über die Trichophytinreaktion beim Meerschweinchen*

herrschen in der Literatur noch große Meinungsdifferenzen. Während *Jadassohn*, *Bloch*, *Lombardo* und neuerdings auch *Pecori* angeben, bei trichophytiekranken Meerschweinchen durch die kutane Injektion positive Reaktionen erzielt zu haben, vermißt *Kusunoki* regelmäßige Beziehungen zwischen Krankheit und Reaktion beim Tiere und kommt zu folgendem Schluß: „Es zeigen normale Tiere positive und negative Reaktionen, bei kranken fällt die Probe unregelmäßig, teils positiv, teils negativ aus, so daß ich glaube, daß man diese Frage im Tierexperiment nicht studieren kann".

Die Entscheidung dieser Streitfrage hat insofern eine gewisse Bedeutung, als eine befriedigende Erklärung der positiven Kutireaktion auch bei anderen Infektionskrankheiten bis heute überhaupt noch aussteht. Für künftige Versuche, das Wesen dieser Reaktion endgültig aufzuklären, dürfte sich aber speziell die experimentelle Inokulation mit Trichophytonpilzen beim Meerschweinchen eignen. Wir haben es deshalb unternommen, diese Frage nochmals an einem größeren Tiermaterial nachzuprüfen und sind dabei zu folgenden Resultaten gelangt:

1. *Pirquet*sche Kutanimpfungen geben nur während der Krankheit positive Resultate, gesunde Tiere reagieren stets negativ.

2. Intradermo-Reaktionen nach *Mendel-Mantoux* mit 0,1 Trichophytin A geben während des Bestehens der Krankheit fast immer positive Resultate. Indes kommt es hie und da einmal vor (besonders gilt das für kachektische, junge oder schlecht genährte, schwächliche Tiere), daß sie auch während der Krankheit schwach oder doch nicht stärker reagieren als Gesunde.

Wenn man die Reaktion vom Beginn der Impfung an verfolgt, so zeigt sich regelmäßig, daß die Reaktion positiv wird auf dem Höhestadium der Erkrankung. Das beweist, daß es sich um eine spezifische Reaktion handelt.

Nach dem Überstehen der Krankheit verhalten sich die Tiere verschieden. Oft klingt die Reaktion ab und wird negativ, oft kann sie aber Wochen und selbst Monate bestehen bleiben. Wenn stark positiv, äußert sich die Reaktion in einer linsen- bis erbsengroßen Papel und einem 1—2 Frankenstück großen roten Hof. Ihr Höhestadium erreicht sie in der Regel nach 24 Stunden und dauert 1—3 Tage. Zu einer eigentlichen Nekrose wie bei der Tuberkulinreaktion (*Römer*) kommt es hier nie.

Diese Intradermo-Reaktion ist insofern viel spezifischer als beim Menschen, als gesunde Meerschweinchen sozusagen nie eine derartige Reaktion geben. Was sich bei gesunden Tieren zeigt

ist höchstens ein linsengroßes, derbes, wenig gerötetes Knötchen, ohne den charakteristischen, lebhaft geröteten und infiltrierten Hof.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß der Unterschied in der Reaktionsstärke beim Meerschweinchen und Menschen lediglich ein quantitativer ist.

Das Meerschweinchen reagiert schwerer und schwächer als der Mensch, im allgemeinen nur während der Krankheit und auf kräftige Trichophytine positiv. Es liegt in den Reaktionsverhältnissen zwischen Mensch und Meerschweinchen ungefähr derselbe quantitative Unterschied wie beim Menschen zwischen der intradermalen und der *Pirquet*schen Kutanreaktion, d. h. mit anderen Worten: das Meerschweinchen reagiert auf Intrakutaninjektion ungefähr gleich wie der Mensch auf Pirquet. Wie nun das Resultat der *Pirquet*schen Impfung beim Menschen ein viel spezifischeres ist, indem nämlich nur kranke Individuen positiv auf Pirquet reagieren, so zeigt die Intradermoreaktion in der viel unempfindlicheren Meerschweinchenhaut nur bei kranken Tieren positive Resultate.

Während bei der kutanen Applikation des Trichophytins die Unterschiede zwischen Meerschweinchen und Menschen nur *quantitative* sind, so sind sie *qualitativ*, wenn das Trichophytin auf andere Art, z. B. subkutan, intraperitoneal oder intrakardial gegeben wird. Bei einem trichophytiekranken Menschen finden wir nach einer subkutanen Applikation regelmäßig Allgemeinerscheinungen, Fieber, Leukozytose und allgemeines Krankheitsgefühl. Beim Meerschweinchen dagegen können große Dosen, selbst bis 0,5 cm^3 intrakardial gegeben werden, ohne daß eine regelmäßige Fiebersteigerung noch eine sonstige der beim Menschen auftretenden Allgemeinerscheinungen oder gar eine Herdreaktion zu erzielen wäre.

Dieser Faktor ist von uns so oft nachgeprüft worden, daß darüber absolut kein Zweifel mehr bestehen kann. Es läßt sich indes nicht sagen, wie dieses Refraktärsein der Meerschweinchen zu erklären ist.

Eine Möglichkeit besteht darin, daß im Organismus des Meerschweinchens das Trichophytin sehr rasch zu völlig indifferenten Stoffen abgebaut wird. Eine andere Möglichkeit ist die, daß nur die Zellen der Haut „Rezeptoren“ besitzen, in denen sich das Trichophytin verankern kann, während den übrigen Zellen des Organismus diese Fähigkeit abgeht.

Diese letzte Erklärung erscheint als die plausiblere; denn

sie steht im Einklang mit dem Resultat der Inokulation lebender Pilze. Auch lebende Pilze haften nur in der Haut und können nur dort Krankheitserscheinungen hervorrufen; sei es, daß sie nach der Methode von *Bloch* in die Haut eingerieben oder, wie das *Saeves* zuerst gezeigt hat, intrakardial dem Körper einverleibt werden (hämatogene Trichophytie). In beiden Fällen erkrankt nur die Haut. Es gibt keine Trichophytie innerer Organe. Es müssen also zwischen Hautorgan und den spezifischen Produkten der Trichophytonpilze ganz bestimmte enge Beziehungen bestehen, die begründet sind im chemischen Bau dieser beiden Faktoren und sich nach der *Ehrlich*schen Theorie so ausdrücken lassen, daß man sagt, die Zellen der Haut besitzen allein spezifische Rezeptoren für das Trichophytin. — Mit dieser Theorie steht die weiter unten zu besprechende Tatsache im Einklang, daß sich im Serum trichophytiekranker Menschen und Tiere keine immunisierenden Antikörper nachweisen ließen, daß vielmehr, wie das in dem Transplantationsversuch von *Bloch* und *Massini* nachgewiesen wurde, die Überempfindlichkeit eine rein histiogene ist.

Aus diesem Mangel einer eigentlichen und typischen Allgemeinreaktion darf aber keineswegs gefolgert werden, daß wiederholte Trichophytininjektionen für das Meerschweinchen indifferent seien; denn wenn auch kein Fieber auftritt, so ist doch sehr merkwürdig, daß die Tiere bei wiederholten Injektionen, oder wenn man sie längere Zeit mit Trichophytin oder mit Pilzen einreibt, kachektisch werden und sterben.

Wenn wir unsere Versuchsprotokolle von mehrfach mit Trichophytin behandelten Meerschweinchen durchgehen, so finden wir, worauf schon *Bloch* und *Saeves* aufmerksam machen, daß auch, wenn man von den an interkurrenten Krankheiten verstorbenen Tieren absieht, ein auffallend großer Prozentsatz der Tiere zugrunde gegangen ist. Die einzelnen Versuche lassen sich insofern allerdings nicht miteinander vergleichen, als ein Teil der Tiere nur gespritzt, andere reinokuliert, andere längere Zeit mit toten Pilzen eingerieben worden sind.

Die stets vorgenommene Sektion zeigte keine grob anatomischen Veränderungen, welche als Todesursache hätten angenommen werden können. In den meisten Fällen erfolgte der Tod bald (1—2 Tage) nach einer Reinokulation von Pilzen oder Reinjektion von Trichophytin. Um eine typische Anaphylaxie im Sinne *Friedbergers* kann es sich dabei nicht handeln, ebensowenig wie das bei der entsprechenden Reaktion bei der Tuberkulose der Fall ist.

d) Wiederholte experimentelle Pilzinokulationen beim Menschen.

Die ursprüngliche Annahme von *Bloch* bei wiederholten experimentellen Inokulationen lebender Pilze ging dahin, daß die reaktive allergische Hautentzündung, die infolge der Zweitinfektion beim vorbehandelten Tier auftritt, eine sterile, amykotische sei. Dieser Schluß, der sich auf zahlreiche mikroskopische Untersuchungen stützte, hat dann durch die Arbeiten von *Lombardo*, *Hanawa* und *Saeves* ganz bedeutende Einschränkungen erfahren, indem diese Autoren zeigen konnten, daß die allergische Reaktion sehr oft *k*eine amykotische Entzündung, sondern eine abgeschwächte Mykose darstellt. Zum Teil mögen die Unterschiede in den Resultaten allerdings auf der Verwendung weniger virulenter Pilzstämme beruhen, als sie *Bloch* ursprünglich zur Verfügung hatte. Zweifellos hängt aber der Grad der Immunität in sehr hohem Maße von dem Virulenzgrad des inokulierten Pilzstammes ab, und als eine ebenso sichere Erfahrung kann gelten, daß sich die verschiedenen Stämme derselben Pilzart in dieser Hinsicht sehr verschieden verhalten, und daß die infizierende und allergisierende Kraft eines Pilzstammes („Virulenz") durch oft wiederholte Weiterzüchtung immer mehr abnimmt. So haben z. B. einige seit Jahren kultivierte Stämme von Achorion Quinckeanum, welche ursprünglich bei den Meerschweinchen regelmäßig sehr schwere Krankheitserscheinungen hervorriefen, diese Eigenschaft im Laufe der Zeit in hohem Maße eingebüßt und setzen heute bei denselben Tieren nur sehr mäßige Läsionen. Es ist deswegen *Saeves* vollkommen beizustimmen, wenn sie sich äußert: „Weitere Untersuchungen müssen ergeben, in welchem Umfang bei Kultur und histologischer Untersuchung die bisher als Regel angenommene amykotische Reaktion bei Reinokulation zugunsten der pilzhaltigen zurücktritt. Durch Verwendung besonders virulenter Stämme und oft wiederholter Inokulation muß auf das Vorkommen vollkommener Immunität weiter gefahndet werden".

Im Hinblick auf diese Fragestellung schien es uns von Interesse, einmal *eine größere Reihe von Pilzinokulationen beim Menschen* vorzunehmen. Das ist bis jetzt aus begreiflichen Gründen noch nicht geschehen. Es bietet dies aber gegenüber den Versuchen am Tier große Vorteile, da sich sowohl die Stärke des Krankheitsprozesses, ev. im Zusammenhang mit den Änderungen im Blut, viel leichter verfolgen, als auch sukzessive Rückimpfungen der im Krankheitsherde enthaltenen Pilze (zum Nachweis der mykotischen Natur der Hautreaktion) viel sicherer durchführen lassen.

Außerdem fallen verschiedene Nachteile, die der Versuch am Tier mit sich bringt, hier weg.

Unsere *Versuchsanordnung* an 3 bis dahin gesunden, resp. nicht trichophytiekranken Individuen war folgende:

Der verwendete Impfstamm war wieder ein Achorion Quinckeanum von einer nur mäßig starken Virulenz (da kein anderer zur Verfügung stand). Der Pilz wurde an den Versuchspersonen, bei welchen vorher die Reaktion auf intradermale Trichophytininjektion geprüft worden war, in der üblichen Art kutan eingerieben. Der Verlauf der sich nun nach der Inokulation entwickelnden Hauterkrankung wurde klinisch genau verfolgt und kontrolliert. Schon während der Inokulation, dann aber auch nach dem Ausbruch der Mykose wurden in regelmäßigen Intervallen intradermale Trichophytininjektionen gemacht; ferner wurden, ebenfalls in regelmäßigen Zwischenräumen, Bestandteile des Krankheitsherdes (Schuppen, Krusten, Pustelinhalt) entnommen und sowohl mikroskopisch als kulturell das Vorhandensein von Pilzen geprüft.

Nach Ablauf der primären Erkrankung wurden zum zweiten Male auf gleiche Weise geimpft und wiederum in regelmäßigen Abständen die Reaktion auf Trichophytininjektion nachgesehen und nach Pilzen in dem Herd gefahndet. Im ganzen wurde so sukzessive 6 mal, 7 mal und 9 mal reinokuliert.

Über den Verlauf unterrichtet am besten das ausführliche Protokoll des dritten Falles.

A. M., 29 Jahre. Chronische Gonorrhoe. In Heilung.

Anamnese: Kinderkrankheiten keine. War stets gesund, hat nie eine Hautkrankheit gehabt.

20. X. 15. 0,1 ccm Trichophytin A intradermal. Leukozytenzahl 8600.

21. X. 15. Sehr schwache Rötung, +. Leukozytenzahl 8500.

22. X. 15. 0,4 ccm Trichophytin A subkutan.

23. X. 15. Schwachrote Scheibe, 2½ : 4 cm, nur sehr geringe Infiltration. Keine Allgemein- oder Fieberreaktion. Leukozytenzahl 9200.

25. X. 15. **Erste Pilzinokulation.** Drei Wochen alte Kulturen von Achorion Quinckeum auf Maltose-Agar werden fein zerschnitten und tüchtig verrieben, der Patientin am rechten Vorderarm auf einer ca. zweifrankstückgroßen Stelle mit Schmirgelpapier kräftig eingerieben. Darüber Leinwandverband.

26. X. 15. Beim Abnehmen des Verbandes klebt die Leinwand an der Haut. Die Pilze sitzen als braune Krusten zum größten Teil auf letzterer. Haut kaum gerötet.

27. X. 15. Einreibungsstelle deutlich gerötet, namentlich perifollikulär. Kein Juckreiz. *Abimpfung* von abgekratzten Epidermislamellen auf 4 Maltose-Agarröhrchen. *In allen Röhrchen gehen typische Kulturen von Achorion Quinckeanum an.* Leukozytenzahl 8500.

28. X. 15. Ganz schwache Rötung. Nur noch einige wenige Krüstchen

der Pilzmasse auf der Einreibungsstelle. *Mikroskopischer und kultureller Pilznachweis positiv.*

30. X. 15. Status idem.

31. X. 15. Im Zentrum vereinzelte kleine Papeln.

2. XI. 15. Vermehrung der kleinen, braunroten Papeln. Diese teilweise von einer weißen Schuppe gekrönt. Mikroskopischer Pilznachweis +. *Abimpfung auf 4 Maltose-Agarröhrchen mit positivem Resultat.*

4. XI. 15. Vergrößerung und Vermehrung der Papeln, namentlich im Zentrum der Einreibungsstelle.

6. XI. 15. Genau auf der eingeriebenen Stelle zeigt sich jetzt folgender Befund: es sind eine ganze Anzahl stecknadelspitz bis stecknadelkopfgroßer Knötchen vorhanden. Farbe hellrot, entzündlich. An der Spitze tragen die Knötchen ein kleines Pustelchen, Bläschen oder Krüstchen. Im Zentrum des Herdes ist die Haut diffus gerötet und zum Teil mit grauweißen Schuppen bedeckt. Scutula sind keine vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung der Schuppen läßt deutliche Pilzfäden erkennen.

8. XI. 15. Der eingeriebenen Stelle entsprechend scharf umschriebener, runder, ca. 6 cm im Durchmesser großer Herd. Besonders in der Peripherie jetzt dicht besetzt mit stecknadelkopf- bis linsengroßen Knötchen. Hie und da vereinzelte Pustelchen und Bläschen. Im Zentrum vermehrte Schuppung. *Abimpfung auf 4 Maltose-Agarröhrchen mit positivem Resultat.* 9000 Leukozyten.

9. XI. 15. Status idem.

10. XI. 15. Sehr starke Schuppung, aber keine Scutula. Linker Arm 0,1 ccm Trichophytin A intradermal. Rechter Arm Cutireaktion mit Trichophytin A.

11. XI. 15. Linker Arm: rote Scheibe 6 : 4 cm. Geringe Infiltration +. Rechter Arm: nihil.

12. XI. 15. Der Impfherd hat sich durch das Aufschießen von neuen stecknadelkopfgroßen, zum Teil konfluierenden, randständigen Knötchen, welche serpiginös angeordnet sind, um ein Beträchtliches vermehrt. Durchmesser 6 : 6 cm. Farbe hellrot, akut entzündlich. Gegen das Zentrum starke Schuppung.

13. XI. 15. Status idem.

15. XI. 15. 0,1 Trichophytin A intradermal. Leukozytenzahl 10 000.

16. XI. 15. An der Injektionsstelle starke Rötung, geringe Infiltration. 7 : 3 cm. Leukozytenzahl 11 500.

17. XI. 15. Im Zentrum sehr starke Krusten- und Borkenbildung. An der Peripherie ausgeprägter serpiginöser Wall von konfluierenden Knötchen, Bläschen und Pusteln.

18. XI. 15. 0,2 Trichophytin A subkutan. Leukozytenzahl 11 500.

19. XI. 15. An der Injektionsstelle sehr starke diffuse Rötung und Schwellung 9 : 12 cm. +++. Große Schmerzhaftigkeit des ganzen Armes. Allgemeines Krankheitsgefühl. Temperatur 37,5. Schwellung der Axillardrüsen. Leukozytenzahl 13 100.

21. XI. 15. Beginn der **Therapie:** Betupfen mit Jod-Resorzinlösung, Verband.

22. XI. 15. Borken und Schuppen zum Teil abgestoßen.

23. XI. 15. Randwall der Borken und Pusteln zum größten Teil verschwunden.

24. XI. 15. Impfherd als solcher noch deutlich sichtbar. Vereinzelte Pusteln und Knötchen über demselben verteilt.

26. XI. 15. Beinahe vollkommen glattes Oberflächenrelief. Dagegen immer noch feinlamellöse Schuppung über dem ganzen 6 : 6 großen Impfherd. *Mikroskopisch keine Pilzelemente mehr nachweisbar.*

28. XI. 15. Der Herd ist fast vollständig abgeheilt, schuppt nur noch etwas und zeigt am Rande 2—3 flache, kaum gerötete Knötchen. Mikroskopisch keine Pilzelemente mehr nachweisbar.

30. XI. 15. Die Konturen der Impfstelle noch deutlich erkennbar, dabei aber keinerlei Knötchen und Schuppung mehr. Leukozytenzahl 8 800.

2. XII. 15. **Zweite Pilzinokulation.** Am linken Arm Einreibung mit frischen Pilzen auf einer ca. fünffrankstückgroßen Stelle. Genau gleiches Verfahren wie bei der Erstimpfung. Am rechten Arm Impfung mit einer Stunde im Dampftopf sterilisierten Pilzen.

3. XII. 15. *Linker Arm* außerordentlich starke Reaktion. Die ganze eingeriebene Fläche intensiv gerötet und geschwollen, mit massenhaften stecknadelspitz- und stecknadelkopfgroßen, mit gelbem, eiterähnlichem Inhalt gefüllten Pusteln und Bläschen besetzt. Starke Schmerzhaftigkeit des gazen Armes. Schwellung der Axillardrüsen. Temperatur 37,8. Abimpfung des Bläscheninhaltes auf 3 Maltose-Agarröhrchen ergibt nach einigen Tagen Reinkulturen von Achorion Quinckeanum. Mikroskopischer Pilznachweis +, und zwar sowohl in den Krusten als auch im Pustelinhalt.

Rechter Arm: Schwachgerötete, zum Teil noch die eingeriebene Pilzmasse als dünnes Krüstchen tragende Einreibungsstelle. Keine Pusteln, Bläschen und Knötchen auf der Impfstelle. Abimpfung von pilzhaltigen Schuppen auf 4 Maltose Agarröhrchen.

4. XII. 15. Linker Arm: Der Herd hat sich durch Aufschießen neuer Bläschen und Pusteln um ein Beträchtliches vergrößert. Im Zentrum vielfaches Konfluieren der Bläschen. Teilweise ist die Bläschendecke beplatzt. Starkes Nässen und Krustenbildung. In den Krusten sind massenhaft Pilzfäden mikroskopisch nachweisbar. Abimpfung auf 4 Maltose Agarröhrchen, in einem von ihnen mit positivem Resultat.

Rechter Arm: Nur noch geringe Rötung auf der Einreibungsstelle, dagegen vereinzelte perifollikuläre, stecknadelspitzgroße Knötchen an der Peripherie. Allgemeines Krankheitsgefühl, Kopfschmerzen. Temperatur 37,9. *Leukozytenzahl 13 100.*

5. XII. 15. Linker Arm: Fast alle Bläschen und Pusteln sind geplatzt. Der Herd ist mit großen, bräunlichgelben Krusten und Borken besetzt Geringere Schmerzhaftigkeit. Keine Drüsenschwellung mehr. Mikroskopischer Pilznachweis in den Krusten +.

Rechter Arm: nihil. Allgemeinbefinden gut. Temperatur 36,5.

6. XII. 15. Linker Arm: Die Krusten und Schuppen haben sich zum größten Teil abgestoßen. Nur noch vereinzelte Pustelchen und Knötchen in der Peripherie. Mikroskopischer Pilznachweis +. *Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen* +. *Leukozytenzahl 7 800.*

7. XII. 15. Status idem.

9. XII. 15. Impfherd als solcher eben noch erkennbar. Oberflächenrelief glatt. Frabe braunrot. Nur noch geringe, silberweiße Schuppung. Mikroskopischer Pilznachweis und *Kulturversuch negativ.*

11. XII. 15. 0,2 Trichophytin intradermal am linken Arm injiziert. Leukozytenzahl 7 800.

12. XII. 15. Starke Rötung und Infiltration 8 : 12 cm. ++++. Leukozytenzahl 10 500. Linker Arm oben: Trichophytin A Verdünnung 1 : 10 intradermal. Linker Arm unten Trichophytin A intradermal, Verdünnung 1 : 100. Rechter Arm oben: Trichophytin A intradermal, Verdünnung 1 : 100. Leukozytenzahl 10 500.

13. XII. 15. Linker Arm oben: starke Rötung, geringe Infiltration 4 : 5 cm. ++. Linker Arm unten: schwache Rötung 3 : 2 cm. +.

Rechter Arm oben: linsengroße Papel, ½ cm breiter Hof, +. *Auf, flammen des Impfherdes.* Farbe akut rot, entzündlich. Leukozytenzahl 7 500.

17. XII. 15. **Dritte Pilzinokulation** am linken Arm unten mit Achorion Quinckeanumkulturen.

Rechter Arm unten: Impfung mit eine Stunde im Dampftopf sterilisierten Achorion Quinckeanumkulturen. Leukozytenzahl 8000.

18. XII. 15. Linker Arm: Einreibungsstelle stark gerötet, mit stecknadelspitz- bis stecknadelkopfgroßen Bläschen und Pusteln besetzt.

Rechter Arm: Einreibungsstelle kaum gerötet.

19. XII. 15. Linker Arm: Einreibungsstelle stark gerötet, indes kein neues Aufschießen von Bläschen und Pusteln. Mikroskopischer Pilznachweis +. Abimpfung auf 3 Maltose-Agarrörchen. *Kein Wachstum.*

Rechter Arm: Einreibungsstelle von der umgebenden Haut nicht zu unterscheiden.

20. XII. 15. Linker Arm: Einreibungsstelle immer noch stark gerötet. Im Zentrum beginnende Schuppenbildung. Abimpfung der Schuppen auf 3 Maltose-Agarröhrchen. *In einem Kultur positiv.* Mikroskopischer Pilznachweis +.

Rechter Arm: nihil. Leukozytenzahl 11 000.

21. XII. 15. Linker Arm: Abblassung des gesamten Impfherdes, dagegen vermehrte Schuppung. Oberflächenrelief nahezu glatt. Nur noch ganz vereinzelte Pustelchen an der Peripherie. Mikroskopischer Pilznachweis +. Abimpfung der Schuppen auf 3 Maltose-Agarröhrchen. *Kein Wachstum.*

23. XII. 15. Impfherd von der umgebenden Haut kaum mehr abgrenzbar. Mikroskopischer Pilznachweis —. Abimpfung von Epidermislamellen auf 2 Maltose-Agarröhrchen. *Kein Wachstum.*

28. XII. 15. **Vierte Pilzinokulation** mit Achorion Quinckeanum am rechten Oberarm.

=29. XII. 15. Der Einreibungsstelle entsprechend starke Rötung. Vereinzelte Bläschen und Pusteln in der Peripherie. Mikroskopischer Pilznachweis im Pustelinhalt —. Abimpfung des Pustelinhaltes auf 2 Maltose-Agarröhrchen mit *negativem Resultat.*

30. XII. 15. Immer noch starke Rötung, indes nahezu glattes Oberflächenrelief. Mikroskopischer Pilznachweis —. Kein Wachstum auf Maltose-Agar.

31. XII. 15. Abblassung der Rötung. Keine Pusteln und Bläschen mehr. Abimpfung von Epidermislamellen auf 2 Maltose-Agarröhrchen, in einem mit *positivem Resultat.*

1. I. 16. Deutliche, fein lamellöse Schuppung über dem ganzen Impfherd. Mikroskopischer Pilznachweis +. Wachstum auf Maltose-Agar +.

2. I. 16. Nur noch geringe Schuppung, keine Rötung mehr. Mikroskopischer Pilznachweis —.

5. I. 16. **Fünfte Pilzinokulation** mit Achorion Quinckeanum am linken Oberarm.

6. I. 16. Schwache Rötung, der Impfstelle entsprechend. Geringe, perifollikulär angeordnete Knötchen an der Peripherie. Mikroskopischer Pilznachweis +. Abimpfung der Epidermisauflagerungen auf 2 Maltose-Agarröhrchen, ergeben *positives* Resultat. Leukozytenzahl 9200.

7. I. 16. Rötung etwas verstärkt. Mikroskopischer Pilznachweis —.

8. I. 16. Rötung im Abblassen. Geringe Schuppung. Glattes Oberflächenrelief. Mikroskopischer Pilznachweis —. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen: kein Wachstum. Leukozytenzahl 7 800.

9. I. 16. Impfstelle kaum mehr erkennbar. Nur noch ganz geringe Rötung und Schuppung.

Sechste Pilzinokulation mit Achorion Quinckeanumkulturen am linken Unterarm. Leukozytenzahl 7 500.

10. I. 16. Deutliche Rötung. Ganz vereinzelte stecknadelspitzgroße Knötchen. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen mit positivem Resultat. Leukozytenzahl 8 900.

11. I. 16. Status idem. Mikroskopischer Pilznachweis +. Wachstum auf Maltose-Agar *positiv*.

12. I. 16. Impfherd fast vollkommen abgeblaßt. Mikroskopischer Pilznachweis —. *Kein Wachstum auf Maltose-Agar mehr.*

13. I. 16. **Siebente Pilzinokulation** mit Achorion Quinckeanumkulturen am rechten Unterarm. Leukozytenzahl 7000.

14. I. 16. Sehr starke Rötung der Einreibungsstelle. Glattes Oberflächenrelief. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen. *Kein Wachstum.* Leukozytenzahl 8 800.

15. I. 16. Rötung sehr stark abgeblaßt. Glattes Oberflächenrelief. Keine Schuppung. Mikroskopischer Pilznachweis —. *Kein Wachstum auf Maltose-Agar.*

16. I. 16. **Achte Pilzinokulation** mit Achorion Quinckeanumkulturen am rechten Oberarm. Leukozytenzahl 8 800.

17. I. 16. Einreibungsstelle kaum gerötet. Mikroskopischer Pilznachweis —. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen. Wachstum auf — Maltose-Agarröhrchen +. Leukozytenzahl 7 900.

8. I. 16. Schwache Rötung der Einreibungsstelle, vereinzelte stecknadelspitzgroße Knötchen an der Peripherie. Mikroskopischer Pilznachweis —. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen: *kein Wachstum mehr.* Leukozytenzahl 8 100.

19. I. 16. Nihil.

20. I. 16. **Neunte Pilzinokulation** mit Achorion Quinckeanumkulturen am linken Oberarm. Leukozytenzahl 7 100.

21. I. 16. Neues Aufflammen des 7. und 8. Impfherdes. Einreibungsstelle kaum gerötet. Mikroskopischer Pilznachweis —. Abimpfung auf 2 Maltose-Agarröhrchen. *Kein Wachstum.* Leukozytenzahl 8 700.

22. I. 16. Mikroskopischer Pilznachweis —. Kein Wachstum auf Maltose-Agar.

Wie aus dieser Krankengeschichte hervorgeht, führt die *vielfach (9 mal) wiederholte Inokulation eines mäßig virulenten Achorion*

Quinckeanum-Stammes beim Menschen zu sehr interessanten Resultaten. Die wichtigsten sind folgende:

Die erstmalige Impfung bewirkt einen allergischen Zustand, der sich in beschleunigter und verstärkter Reaktion gegenüber der Einverleibung von Trichophytin und der Inokulation mit toten und lebenden Pilzkulturen äußert. Dieser Zustand ist die Ursache, daß die Zweitimpfung eine viel akutere und rascher vorübergehende Hautentzündung (beschleunigte Reaktion) hervorruft. Diese Entzündung ist aber *keine amykotische*; denn es lassen sich sowohl mikroskopisch als kulturell in dem Krankheitsherd Pilze nachweisen. Je mehr Inokulationen nun gemacht werden, desto schwächer fällt die Reaktion an den Einreibungsstellen aus; die Entzündung ist geringer, der Krankheitsverlauf immer abortiver. Es ist aber zunächst noch keine vollständig sterile, amykotische Reaktion, da sich in den ersten Tagen nach der Einimpfung noch lebende Pilze gewinnen lassen (wenn man nicht annehmen will, daß es sich hier nur um zufällige Reste des eingeimpften Pilzmateriales handelt, das an der Impfstelle liegen geblieben ist, mit der Reaktion aber nichts zu tun hat). Schließlich wird bei den letzten Inokulationen ein Zustand erreicht, in welchem die entzündliche Reaktion der Haut auf die Einimpfung lebender Pilze nur mehr eine sehr geringe Intensität erreicht; zugleich muß die Reaktion als eine *amykotische* aufgefaßt werden, da der mikroskopische und kulturelle Pilznachweis in dem Krankheitsherde schon in den ersten Tagen nach der Impfung versagt. Parallel damit fällt auch die Reaktion auf die Einreibung toter Pilze und auf die Injektion von Trichophytin immer schwächer aus.

Die spezifische Umstimmung des Organismus infolge der Infektion mit Achorion Quinckeanumpilzen bewegt sich also mit dem Verlauf der sukzessiv wiederholten Inokulation über ein Stadium der Überempfindlichkeit gegenüber den spezifischen Pilzprodukten zu einem Stadium der Unterempfindlichkeit und Immunität (analog dem Resultat wiederholter Trichophytin- oder Tuberkulininjektionen); *aus der abgekürzten, positiv allergischen (= übermäßig entzündlichen und rasch verlaufenden) mykotischen wird eine abortive, negativ allergische (= schwächer entzündliche) amykotische Hautreaktion.* Der infolge der multiplen Inokulationen immer geringer werdende Reaktionsausschlag des Organismus manifestiert sich nicht nur in der Abnahme der lokalen Entzündungserscheinungen, welche sich jeweilen im Gefolge einer neuen Pilzimpfung oder einer Trichophytininjektion einstellen, sondern auch in geringerer *Blutreaktion*

(Leukozytose) nach solchen Eingriffen beim vielfach vorgeimpften Individuum.

Das Resultat war in allen 3 Fällen im wesentlichen dasselbe; ob es sich — bei der gleichen Versuchsanordnung — bestätigen wird, wenn Stämme anderer Herkunft oder Virulenzgrades verwendet werden, müssen erst weitere Versuche lehren. Ich halte es deshalb für verfrüht, auf die theoretische Bedeutung dieses Ergebnisses — die bei allgemeiner Bestätigung nicht klein wäre — hier einzugehen. Jedenfalls spricht es nicht für die Theorie, daß die starke allergische Entzündung die alleinige oder auch nur hauptsächliche *Ursache* der raschen Eliminierung der Pilze im Organismus ist.

e) Über den biologischen Mechanismus des Trichophytinüberempfindlichkeitsphänomens. (Nachweis spezifischer Antikörper, aktive und passive Übertragung der Trichophytin-Allergie.)

Im Anschluß an die Arbeiten von *Friedberger* ist von verschiedenen Seiten versucht worden, die Trichophytin-Reaktion als eine echte Anaphylaxie aufzufassen, indem man annahm, daß im trichophytiekranken Organismus Antikörper auftreten, welche im Verein mit dem in den Pilzen enthaltenen Antigen und dem Komplement einen anphylaktischen Shock zu verursachen vermögen.

Bis jetzt ist indes gar kein Beweis für diese Annahme geliefert worden. *Pecori* und *Kusunoki* geben in ihrer Arbeit allerdings an, daß es ihnen gelungen sei, im Serum von Trichophytiekranken mit der Komplement-Reaktion spezifische Antikörper nachzuweisen. Des ferneren will es ihnen gelungen sein, bei den gleichen Kranken, wie auch bei solchen mit oberflächlicher Trichophytie und bei Trichophytie-Rekonvaleszenten im Serum die Anwesenheit von Agglutininen und Präciptinen nachzuweisen. — Neuerdings hat dann *Saeves* mit Hilfe der *Abderhalden*schen Methode im Blute trichophytinallergischer Menschen spezifische auf Pilzeiweiß eingestellte, Trichophytin abbauende Fermente nachzuweisen versucht, ist aber zu keinem positiven Resultate gekommen.

Auch wir haben in lange Zeit fortgesetzten und vielfach variierten Versuchen darnach getrachtet, irgendwelche in das Gebiet der Antikörper gehörende Substanzen zu finden, sei es beim trichophytiekranken Menschen oder Tiere.

Dabei stellte es sich heraus, daß nur in ganz vereinzelten Fällen tiefer menschlicher Trichophytie auf dem Höhestadium der Trkrankung mit Hilfe der Komplementablenkungsmethode und Eirchophytin als Antigen präzipitierende und komplementfixierende

Substanzen sich nachweisen lassen. Die allermeisten Versuche beim Menschen und sämtliche beim Tiere fielen negativ aus.

Zu den gleichen Resultaten gelangten wir auch durch eine andere Versuchsanordnung. Um nämlich festzustellen, ob sich im Blute Trichophytiekranker und Immuner solche Stoffe nachweisen lassen, ist folgendermaßen vorgegangen worden:

Blut von einem Gesunden und von einem Trichophytiker wurde mit Trichophytin A versetzt, während 5, 10 und 15 Stunden bei 37° digeriert und damit hernach bei einem Trichophytiker und einem Gesunden Intradermoreaktionen vorgenommen. Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, ist in einer zweiten Versuchsreihe dem Blute Oxalat zugesetzt, drittens dieselben Versuche mit defibriniertem Blute ausgeführt und schließlich statt Gesamtblut Blutserum verwendet worden.

Die Voraussetzung bei dem ganzen Versuche war eine doppelte. Erstens sollte festgestellt werden, ob ev. im Blute vorhandene Trichophytinantikörper *neutralisierend* auf das Trichophytin einzuwirken imstande seien — in diesem Falle müßte die Injektion des Gemenges beim Trichophytiker keine Reaktion auslösen —, oder aber zweitens ob durch die Einwirkung von Blut resp. Serum auf Trichophytin ein dritter Körper (analog dem „Anaphylatoxin") gebildet würde, so daß die mit dieser Mischung ausgeführte intrakutane Injektion schon beim Normalen eine Reaktion verursachte.

In allen drei Versuchsreihen unterschieden sich nun aber die Reaktionen von Trichophytin + Allergieblut sowie Trichophytin + Normalblut in der Wirkung auf den normalen und trichophytischen Organismus nicht von derjenigen einer Injektion von Trichophytin allein.

Es werden demnach *in vitro* aus dem Antigen durch die Einwirkung des Blutes allergisch reagierender Individuen keine entzündungserregenden Stoffe gebildet und ebensowenig läßt sich eine Bindung (Neutralisation) von Antigen und eventuellen im Blut enthaltenen Antikörpern nachweisen.

Es läßt sich also mit dieser Methode die Existenz von Antikörpern im Blut oder im Serum nicht feststellen.

Es wurde dann weiter versucht, ob ein solcher Vorgang vielleicht *in vivo*, nämlich im Innern einer künstlich gesetzten *Hautblase* sich nachweisen lasse.

Die Versuchsanordnung war folgende: Durch Kohlensäureschneeapplikationen wurde bei einem Trichophytiker und bei einem Gesunden eine Blase erzeugt. Nach 20 Stunden wurde das Blasenserum durch eine am Grunde der Blase eingeführte Nadel aspiriert und im Brutschrank mit der gleichen Menge Trichophytin digeriert; außerdem wurde Trichophytin A in die leere Blase injiziert und zwar 0,1—0,2 cm³. Blasenserum und Trichophytin ließ man dann sowohl in vivo (innerhalb der Blase) als in vitro

während 5, 10 und 15 Stunden aufeinander einwirken, um dann mit der so gewonnenen Mischflüssigkeit Intradermoreaktionen vorzunehmen.

Die Versuchsresultate waren indes auch hier nur negative, d. h. die Intradermoreaktionen beim Gesunden und beim Trichophytiker verliefen gleich wie mit Trichophytin allein. Es konnte also auch auf diese Weise das Auftreten von Antikörpern im Serum nicht nachgewiesen werden. Negativ fielen auch Versuche aus, in welchen statt Blut und Serum der Preßsaft von Lymphdrüsen Gesunder und Trichophytiker verwendet worden war.

Massini wies nun ganz neuerdings nach, daß, wenn die glatte Muskulatur überlebender, in Ringerlösung gehaltener Darmstücke von einem anaphylaktisch gemachten Tier — in gleichem Sinne wie das schon früher *Dale* für die glatte Uterusmuskulatur gezeigt hat — mit dem Antigen in Berührung gebracht wird, sie in ganz spezifischer Weise durch Kontraktionen reagiert.

Massini verwendete dabei einen von *Guggenheim* und *Loeffler* zu Versuchen am überlebenden Darm (nach *Magnus*) beschriebenen Apparat. Der Darm des mit dem Antigen vorbehandelten Immuntieres wird in ca. 100 m^3 Ringerlösung suspendiert und seine Kontraktionen vermittelst eines Hebels auf berußter Trommel registriert. Die Flüssigkeiten, mit welchen der Darm reagieren soll, werden der Ringerlösung zugesetzt. Der Vorzug der Methode ist der, daß man in einfacher, objektiver Art das Bestehen einer Anaphylaxie nachweisen kann.

Gestützt auf diese Angaben *Massinis* versuchten wir nun den Nachweis einer aktiv erworbenen Anaphylaxie gegen Trichophytin bei einem immunen Meerschweinchen zu erbringen. Das Tier wurde getötet und sein Darm in der gleichen Apparatur, wie sie von *Massini* benutzt worden war, in Ringerlösung suspendiert. Selbst auf Zusatz von 3 cm^3 Trichophytin A war indes keine Kontraktion der Darmmuskulatur auslösbar. Daß der Darm dabei an sich noch vollkommen reaktionsfähig war, zeigte seine Kontraktion auf Zugabe von minimalen Mengen Imidazolaethylamin. Unsere Resultate stehen mit denen von *Massini*, der vergebens versuchte, gegen Tuberkulose aktive oder passive Anaphylaxie nachzuweisen, im Einklang.

Es ist uns also auf keine Weise gelungen, im Blute oder im Serum trichophytiekranker oder trichophytieüberempfindlicher Tiere oder Menschen — abgesehen von einer mäßig starken Komplementfixation im Serum einiger weniger, hochgradig allergischer Trichophytiekranker — die Existenz von spezifischen Antikörpern irgendwelcher Art wahrscheinlich zu machen. Aus unsern Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß die durch eine Trichophytie erworbene spezifische Überempfindlichkeit kein anaphylaktischer

Vorgang im Sinne *Friedbergers* und mit der durch humorale Vorgänge charakterisierten Serum- und Eiweiß-Anaphylaxie nicht zu vergleichen ist.

Mit diesem Ergebnis stimmt überein, daß es *niemals gelingt*, die *Allergie oder Immunität passiv* mit dem Serum auf Normaltiere *zu übertragen*. Selbst wiederholte Injektionen von Serum und Hautpreßsaft immuner Meerschweinchen und von solchen, deren Krankheit eben die Akme erreicht hatte, und ebenso von Serum trichophytiekranker Menschen vermochten weder beim Menschen noch beim Meerschweinchen den Verlauf einer bereits bestehenden oder einer erst später durch Inokulation lebender Pilze erzielten Mykose auch nur im geringsten zu beeinflussen, gleichgültig, ob die Injektionen intravenös, intraperitoneal oder subkutan vorgenommen wurden, ob es sich um eine einmalige Injektion großer Trichophytinmengen oder um häufig (bis zu 20 und mehr mal) wiederholte Einspritzungen handelte[1]).

Ebensowenig vermochten *Bloch* u. A. *(Kusunoki, Pecori)* eine *aktive Immunisierung* durch Trichophytininjektionen zu erzielen. Weder subkutane, noch intraperitoneale, noch intrakardiale Injektionen zeigten den geringsten Einfluß auf den Verlauf einer nachherigen kutanen Impfung mit lebenden Pilzen.

Dagegen gelingt es, wie schon *Bloch* gezeigt hat, Meerschweinchen durch lange Zeit fortgesetzte Einreibungen mit durch Hitze abgetöteten Pilzkulturen partiell aktiv zu immunisieren.

Bloch kommt dabei zu folgendem Schluß: „Die Immunität der Meerschweinchen gegen Trichophytin kann nur durch die Haut erworben werden, es ist dabei aber gleichgültig, ob lebende Pilze oder tote in mehrfacher Einreibung in die Haut gebracht werden. Ja es ist möglich, daß es auch gelingt, dasselbe durch die kutane Applikation von gelöstem Trichophytin zu erreichen und daß die bisherigen Versuche nur an der geringen Intensität des Trichophytins gescheitert sind."

Wir haben nun versucht, durch *längere Zeit fortgesetzte Injektionen von Trichophytin C*, welches, wie oben erwähnt, stets außerordentlich starke Reaktionen auslöste, und durch Einreibung abgetöteter Pilze beim normalen Meerschweinchen eine aktive

[1]) *Anmerkung:* Ich möchte nicht unterlassen, auf die vielfachen Analogien meiner Ergebnisse mit denjenigen, welche *Lewandowsky* in seinen schönen Tuberkulosestudien (Tuberkulose, Immunität u. Tuberkulide. A. f. D. u. S. 1916) erhalten hat, hinzuweisen. Eine genaue Berücksichtigung seiner Resultate war leider, da die Arbeit schon abgeschlossen war, nicht mehr möglich.

Immunisierung zu erzielen. Da die Resultate ein gewisses Interesse beanspruchen, gehe ich etwas näher auf diese Versuche ein.

Zur Verwendung gelangten:

1. Sechs Meerschweinchen, welchen jeden zweiten Tag eine gewisse Menge (von 0,1—1,5 cm^3 steigend) Trichophytin C intradermal injiziert wurde, und zwar erhielten im ganzen No. 1) 5 cm^3, No. 2) 10 cm^3, No. 3) 20 cm^3, No. 4 25 cm^3, No. 5 30 cm^3, No. 6 35 cm^3;

2. sechs Meerschweinchen, von denen drei täglich und drei jeden dritten Tag mit bei 120° abgetöteten Achorion Quinckeanumpilzen während 10 Minuten auf dem vorher epiliertem Rücken eingerieben wurden;

3. drei immune Tiere;

4. drei kranke Tiere auf dem Höhestadium der Erkrankung;

5. drei gesunde Tiere als Kontrollen;

Diese 21 Tiere wurden dann gleichzeitig mit lebenden Achorion-Quinckeanumpilzen geimpft. Dabei zeigte es sich, daß die verschieden behandelten Tiere der Pilzinokulation gegenüber sich ganz verschieden verhielten.

Was *die erste Gruppe*, d. h. die gespritzten Tiere anbetrifft, so waren bei No. 6, welches 35 cm^3 Trichophytin intradermal erhalten hatte, überhaupt keine Krankheitserscheinungen zu konstatieren. No. 5 und No. 4 zeigten erst 18 Tage nach der Inokulation die ersten Symptome, geringe Rötung und Schuppung, einen verzögerten und sehr abgeschwächten Krankheitsverlauf. Schon nach 6 Tagen waren sämtliche Schuppen abgestoßen und nur noch geringe Rötung der Einreibungsstellen vorhanden. Bei No. 2 waren die Krankheitserscheinungen schon bedeutend mehr ausgeprägt, und No. 1 bekam eine nur wenig abgeschwächte Trichophytie. Mikroskopisch waren Sporen und Pilze bei 1, 2, 3 und 4 nachweisbar, nicht dagegen bei 5 und 6.

Die zweite Gruppe, die mit sterilen Pilzen lange Zeit eingeriebenen Tiere, ergaben in Bestätigung der Angaben *Blochs* eine den Einreibungen genau proportionale relative Immunität (resp. Abschwächung der Mykose), d. h. die täglich eingeriebenen Meerschweinchen wiesen geringere Krankheitssymptome auf als die alle drei Tage eingeriebenen.

Bei der *dritten Gruppe* handelt es sich um Tiere, welche eine Trichophytie überstanden hatten und jetzt wieder vollkommen geheilt waren. Im Gegensatz zu Gruppe 1 und 2 erhielten wir hier im Anschluß an die Neuimpfung eine sofort einsetzende Frühreaktion, bestehend in Rötung, Infiltration und nachfolgender Schuppung, die indes schon nach 2 Tagen wieder vollkommen verschwand.

Auch die auf dem Höhestadium der Erkrankung stehenden Tiere der *Gruppe 4* zeigten auf eine Neuimpfung einen deutlich abgeschwächten Krankheitsverlauf, Rötung und nur geringe Schuppung, im Verlauf von 8 Tagen vollkommenen Ablauf der Krankheitssymptome. Interessant war an diesem Versuch die starke Herdreaktion an der ersten Impfstelle (Krankheitsherd), welche bei sämtlichen Tieren nach der Zweitimpfung zu beobachten war.

Was schließlich *die Kontrollen* anbetraf, so verlief die Krankheit hier ganz normal. 14 Tage Inkubation und Krankheitsdauer 2—3 Wochen.

Kurz zusammengefaßt können wir also sagen, daß es nicht nur *durch wiederholte längere Einreibung von sterilen Pilzen in die Haut gelingt, eine partielle Immunität zu erzeugen, sondern daß dasselbe Resultat auch durch lange Zeit fortgesetzte Intradermoinjektionen mit einem möglichst konzentrierten Trichophytin zu erreichen ist.* Der Krankheitsverlauf ist dabei ungefähr derselbe wie bei einem Immuntier, welches schon einmal eine leichte Trichophytie überstanden hat, und dadurch bei einer Neuinfektion sich zwar nicht refraktär verhält, aber doch viel leichtere Krankheitserscheinungen aufweist als nach der ersten Inokulation (partielle Immunität).

Zusammenfassung.

1. Nicht nur bei Trichophytiekranken — resp. Immunen — sondern bei vielen Gesunden (resp. Nichttrichophytikern) ruft die intradermale Injektion eines hochwirksamen Trichophytins eine lokale, entzündliche Hautreaktion hervor; diese Reaktion ist allerdings in der Regel viel geringer als beim Trichophytiker, weder von Allgemeinerscheinungen noch von einer Änderung im Blutbild begleitet und ist im zeitlichen Ablauf viel unregelmäßiger.

2. Der Ausfall der Hautreaktion bei intradermaler Trichophytininjektion ist nicht nur von spezifischen Zuständen (vorausgegangene oder bestehende Trichophytie), sondern auch von der unspezifischen Beschaffenheit des Terrains abhängig: vom Alter (negative Reaktion beim Säugling, schwache beim Greis), vom Ernährungs- und Funktionszustand der Haut, von konko mitierenden akuten und chronischen Erkrankungen.

3. Die von *Bloch* und *Miescher* beschriebenen Veränderungen im Blutbild bei der Trichophytie und bei Trichophytininjektionen werden bestätigt und erweitert: Bei Gesunden und während des

Inkubationsstadiums ruft eine Trichophytininjektion eine geringe Lymphozytose hervor; bei Trichophytikern und Immunen verursacht sie eine polynukleäre Leukozytose, deren Größe bei zahlreichen Impfungen wieder abnimmt.

4. Nach oft wiederholten Trichophytininjektionen beim Trichophytiker tritt schließlich eine Unterempfindlichkeit gegen das Gift ein.

5. Das trichophytiekranke Meerschweinchen reagiert quantitativ viel schwächer, aber in ebenso spezifischer Weise auf die kutane Applikation von Trichophytin als der Mensch; es unterscheidet sich von diesem durch den Mangel der allgemeinen allergischen Erscheinungen (bes. Fieber) nach subkutaner oder intravasaler Trichophytineinverleibung.

6. Durch sukzessive, oft (bis 9 fach) wiederholte Inokulation desselben Pilzes beim Menschen wird der allergische Zustand verändert: Auf die durch die erste Impfung bewirkte Überempfindlichkeit des Organismus, die sich bei der Neuinokulation und bei der Trichophytinreaktion in einer heftigen Hautentzündung (beschleunigte allergische Reaktion) und in einer polynukleären Leukozytose äußert, folgt ein Zustand der Unterempfindlichkeit (Anergie), in welchem die gleichen Eingriffe nur von sehr geringen Reaktionserscheinungen begleitet sind. Im ersten Stadium ist die durch die Pilzinokulation verursachte Hautentzündung mykotischer, im zweiten amykotischer Natur.

7. Es ist uns bisher durch keine Methode gelungen, im Blut oder Serum trichophytiekranker, resp. immuner Menschen oder Tiere spezifische Trichophytinantikörper nachzuweisen; ebenso wenig ist eine passive Übertragung der Trichophytin-Überempfindlichkeit oder der Trichophytie-Immunität möglich.

Aktive Immunisierung ist nicht nur durch das Überstehen einer Trichophytie (Einreibung lebender Pilze), sondern partiell (abortiver Verlauf) auch durch oft wiederholte Einreibung toter Pilze oder Injektion hochwirksamen Trichophytins möglich.

Literatur-Verzeichnis.

1. *Amberg*, The cutaneons Trichophytin Reaction. The journal of experimental Medicine. 1910. 12. S. 435.
2. *Bernheim Karrer*, Über *Pirquet*sche Reaktion bei aspezifischer und spezifischer Überempfindlichkeit der Haut. Corr.-Bl. f. Schweizer Ärzte.
3. *Bessau*, Die Tuberkulinüberempfindlichkeit und die durch Tuberkulindarreichung zu erzielende Tuberkulinunempfindlichkeit. Jahrb. f Kinderheilk 1915. Bd. 81.
4. *Bessau* und *Schwenke*, Wiederholte Tuberkulinreaktionen. Jahrb. f. Kinderheilk. 1914. Bd. 79. H. 2.

5. *Bloch, Br.*, Die allgemein-pathologische Bedeutung der Dermatomykosen. Halle 1913.
6. *Bloch* und *Massini*, Studien über Immunität und Überempfindlichkeit bei Hyphomyzetenerkrankungen. Ztschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. 1909. 63.
7. *Bloch*, Über einige allgemein pathologische und Therapeutische Probleme auf dem Gebiete der Dermatomykosen. Münchn. med. Woch. 1915. 737.
8. *Bondy, O.*, Über Kutanreaktionen bei Neugeborenen. Wien. klin. Woch. 1908. No. 49. S. 170.
9. *Friedberger*, Über das Wesen und die Bedeutung der Anaphylaxie. Münch. med. Woch. 1910. No. 50/51.
10. *Friedberger* und *Mita*, Versuche über aktive und passive Bakterien-Anaphylaxie. C. f. Bakt. 1911. Bd. 50. S. 58.
11. *Guth*, Über lichenoide Trichophytie. Arch. f. Derm. 1914. H. 3.
12. *Hamburger*, Über Tuberkulinimmunität. Münch. med. Woch. 1908. No. 42.
13. *Hamburger* und *Monti*, Über Tuberkulinimmunität. Brauers Beitr. 1910. Bd. 16.
14. *Kusunoki*, Experimentelle Studien zur Lehre der Dermatomykosen. Arch. f. Derm. u. Syph. 1912. H. 1.
15. *Lutz*, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen verschiedene bakterielle Giftstoffe. Wien. klin. Woch. 1908. No. 12. S. 379.
16. *Martell*, Anwendung der *von Pirquet*schen Methode zur Diagnostik der Rotzkrankheit des Menschen.
17. *Massini*, Über die anaphylaktische Reaktion des Meerschweinchen-Darmes. Ztschrft. i.
18. *Moltschanoff*, Beobachtung über *von Pirquets* Tuberkulin-Reaktion bei akuter Infektionskrankheit. Jahrb. f. Kinderheilk. 1912. Bd. 75.
19. *Pecori, Gius.*, Sullà immunita nella tricofizià. Roma 1914.
20. *Pirquet*, Über das Verhalten der menschlichen Haut gegen bakterielle Giftstoffe. Wien. klin. Woch. 1908.
20 a. Derselbe. Allergie. Berlin 1910.
21. *Plato* und *Neisser*, Versuche über die Herstellung und Verwendung von Trichophytin. Arch. f. Derm. u. Syph. 1902. 60.
22. *Prytek*, Zur Kenntnis der Immunität nach Trichophytininjektion. Arch. f. Derm. u. Syph. 1912. 113. S. 821.
23. *Römer* und *Joseph*, Die Tuberkulose-Reinnifektion. Brauers Beitr. 1910.
24. *Saeves*, Experimentelle Beiträge zur Dermatomykosenlehre. Arch. f. Derm. 1915. H. 2.
25. *Staehelin*, Die Erkrankungen der Trachea, der Bronchien und der Lungen. Handb. d. innern Med. Bd. 2.
26. *Truffi*, Ricerche sulla Tricofitina. Clinica Medica. 1904.